

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

29 JUIL. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2**

BR2

Réervé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

27 NOV 2003

LIEU

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

0313953

DB 540 W / 030103

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

CABINET LAVOIX

N ° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

2 Place d'Estienne d'Orves

Adresse

Rue

Code postal et ville

175441 PARIS CEDEX 09

Pays

FRANCE

Nº de téléphone (facultatif)

01 53 20 14 20

Nº de télécopie (facultatif)

01 48 74 54 56

Adresse électronique (facultatif)

brevets@cabinet-lavoix.com

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Oui

Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé

Paiement échelonné de la redevance
(en deux versements)

Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt

Oui

Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES**

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

Cochez la case si la description contient une liste de séquences

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,
indiquez le nombre de pages jointes

B. DOMENEGO
n° 00-0500



**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**

L. MARIELLO

L'invention concerne des dérivés nitroso de la diphenylamine, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour la préparation de médicaments utilisables dans le traitement de pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de monoxyde d'azote 5 (NO[•]) endothérial.

Le monoxyde d'azote (ou oxyde nitrique NO[•]) est un médiateur important dans la physiologie des systèmes cardiovasculaire, immunitaire, nerveux central et périphérique. Il agit notamment par activation de la guanylate cyclase.

Son action est ubiquitaire. Il est vasodilatateur, donne un tonus basal à 10 l'ensemble du système vasculaire. Il a une action antiagrégante : sa production par les cellules endothéliales normales inhibe la formation de thrombus. Il est antiproliférant, notamment sur les cellules musculaires lisses sous-jacentes aux cellules endothéliales. Il inhibe également l'adhésion de monocytes à la paroi vasculaire et de ce fait leur transformation en macrophages. Il régule la perméabilité endothéliale. 15

Il existe donc, à l'état physiologique, une situation d'équilibre entre la production d'espèces radicalaires et la disponibilité de NO.

Le déséquilibre de cette balance, dont la résultante est un excès d'anions superoxydes face à un défaut de NO, conduit au développement de nombreuses 20 pathologies.

Le stress oxydatif est engendré par de nombreux facteurs comme l'hyperglycémie, les dyslipidémies (production de "low dense" lipoprotéines (LDL) oxydées, très athérogènes), l'hypoxie, l'insulinorésistance, l'athérosclérose, les techniques de revascularisation (dont les angioplasties avec ou sans « stent »), le 25 rejet chronique après transplantation, la majorité des processus inflammatoires, le tabagisme. Le stress oxydatif est caractérisé au niveau vasculaire par une augmentation de radicaux libres, en particulier des anions superoxydes (O₂^{•-}).

Ces O₂^{•-} vont être capables de piéger le NO produit de façon endogène par les cellules endothéliales pour former des espèces radicalaires encore plus délétères comme les peroxynitrites. 30

Parmi les pathologies concernées par un défaut de production de monoxyde d'azote endothérial et/ou une augmentation du stress oxydatif, on peut mentionner (Recent Progress in Hormone Research (1988, 53, 43-60, tableau V) :

- 5 ➤ Les ischémies liées à l'athérosclérose (péroxydation lipidique, développement, progression et ruptures des plaques d'athérome, activation plaquettaire) ;
- 10 ➤ La resténose après angioplastie ;
- 15 ➤ La sténose après chirurgie vasculaire ;
- Le diabète ;
- L'insulinorésistance ;
- Les complications microvasculaires rétinienennes, rénales et neuronales du diabète, ainsi que les ulcères des membres inférieurs liés au diabète ;
- Le risque cardiovasculaire des diabétiques qui n'est qu'en partie expliqué par les facteurs classiques ;
- La dysfonction érectile masculine ;
- L'hypertension artérielle pulmonaire ;
- L'hypoxie cérébrale ;
- Le rejet chronique après transplantation d'organe ;
- 20 ➤ Ischémie froide en transplantation d'organes
- Circulation extracorporelle ;
- Les pathologies articulaires.

Dans le cadre de ces pathologies, un ensemble d'altérations représentant des facteurs de risque cardio-vasculaire a été regroupé sous le terme de syndrome X ou syndrome métabolique d'insulino-résistance (SMIR) (Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease, Diabetes 1988 ; 37 : 1595-607) ; il inclut une résistance à l'insuline, un hyperinsulinisme, une intolérance au glucose ou un diabète déclaré, une hypertension artérielle et une hypertriglycéridémie.

30 D'autres anomalies sont fréquemment associées à ce syndrome : une obésité androïde, une microalbuminurie, une hyperuricémie, des anomalies de la coagulation et de la fibrinolyse. On peut également y associer la stéatose hépatique d'origine non alcoolique.

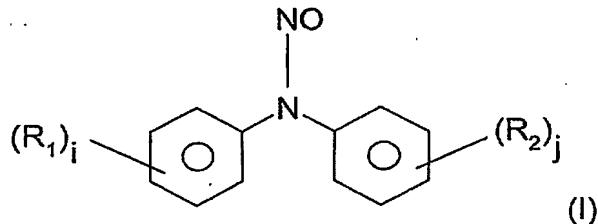
L'administration de principes actifs capables de diminuer l'activité biologique des espèces radicalaires oxydantes (tels que les anions superoxydes et peroxynitrites) et d'augmenter le taux de monoxyde d'azote par un double mécanisme : non transformation en peroxynitrite et apport exogène, est donc 5 particulièrement souhaitable dans le traitement de ces pathologies.

La présente invention fournit des composés possédant à la fois un effet antioxydant et un effet donneur de monoxyde d'azote capables de générer spontanément du monoxyde d'azote en conditions physiologiques et de piéger les radicaux libres oxydants.

10 L'effet NO donneur spontané n'induit pas d'effet tachyphylactique, contrairement aux composés substrats de la NO-synthase, et aux dérivés nitrés ou de type oxadiazoles ou oxatriazoles qui mobilisent les groupements thiols endogènes pour libérer le NO.

15 L'effet NO donneur spontané permet d'attendre une action de NO pharmacologique dans les pathologies où l'activité de la NO-synthase est insuffisante.

Plus précisément, l'invention concerne les composés de formule I :



20 dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe acylamino ; un groupe alkylsulfonyle ;
- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe

alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué,

- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,

à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ = 5 alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ; ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode, de préférence un atome de chlore ou de fluor, en particulier un atome de 10 fluor.

Par groupe hydrocarboné aliphatique, on entend un groupe hydrocarboné à chaîne linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 14 atomes de carbone, de préférence de 2 à 10, mieux encore de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple de 2 à 4 atomes de carbone.

15 Des exemples de groupes aliphatiques hydrocarbonés saturés sont les radicaux (C₁ à C₁₀)alkyle linéaires ou ramifiés tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-20 éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthynonyle, 3,7-diméthyoctyle et 7,7-diméthyoctyle.

Ces groupes alkyles peuvent être substitués, notamment par halogène, nitro, cyano, amino, mono- ou dialkylamino, carboxyle, acylamino ; alkylsulfonyle.

25 Lorsque le groupe aliphatique hydrocarboné est insaturé, il peut comprendre 1 ou 2 insaturations. Les insaturations sont soit de type éthylénique, soit acétylénique. De préférence, elles sont éthyléniques. Les chaînes insaturées présentent au moins deux atomes de carbone.

Les groupes alcényle et alcynyle sont des exemples de groupes 30 hydrocarbonés aliphatiques insaturés.

Des exemples de groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés sont allyle ou vinyle.

L'expression "éventuellement interrompue par O et/ou S" signifie qu'un atome de carbone quelconque de la chaîne hydrocarbonée peut être remplacé par un atome d'oxygène ou de soufre, cet atome de carbone ne pouvant être situé à l'extrémité libre de la chaîne hydrocarbonée. La chaîne hydrocarbonée, qui peut 5 être alkyle, peut comprendre plusieurs atomes d'oxygène et/ou de soufre, de préférence les hétéroatomes étant séparés les uns des autres par au moins un atome de carbone, mieux encore par au moins deux atomes de carbone.

Un exemple de chaîne hydrocarbonée aliphatique interrompue par O ou S est alcoxy ou thioalcoxy.

10 Des exemples de groupes aliphatiques hydrocarbonés saturés halogénés sont les groupes alkyle halogénés tels que les groupes alkyle perhalogénés du type $-CF_3$, $-CF_2-CF_3$, $-CCl_3$ ou $-CCl_2-CCl_3$.

De même, un exemple de groupe alcoxy halogéné est un groupe perhalogéné tel que trifluorométhoxy.

15 Plus généralement, le substituant R₁ est choisi parmi les atomes d'halogène et les groupes cyano ; carboxy ; nitro ; (C₁-C₁₄)alcoxy éventuellement halogéné (et préférablement méthoxy et trifluorométhoxy) ; (C₁-C₁₄)thioalcoxy éventuellement halogéné, de préférence (C₁-C₁₀)thioalcoxy (et notamment thiométhoxy) ; (C₂-C₁₄)alkyle éventuellement halogéné, de préférence perhalogéné (et 20 notamment méthyle et trifluorométhyle) ; (C₁-C₁₄)alkylcarbonyle et notamment méthylcarbonyle ; (C₁-C₁₄)alcoxcarbonyle et notamment méthoxycarbonyle et éthoxycarbonyle ; (C₁-C₁₀) dialkyleamino, en particulier diméthylamino ; et (C₁-C₁₀)alkylsulfonyle tel que méthylsulfonyle ; et (C₁-C₁₄)alkylcarbonylamino .

Le substituant R₂ est avantageusement cyano, un groupe hydroxyalkyl((C₁-C₁₀) tel que CH₂OH ; un groupe (C₁-C₁₀)alkylcarbonyle et notamment méthylcarbonyle ; un groupe carboxy ou (C₁-C₆)alkylcarboxy tel que -CH₂COOH, un groupe alcoxcarbonyle, en particulier -COOCH₃ ou -COOC₂H₅ ; et un groupe acylamino ou (C₁-C₆)alkylacylamino.

30 Les deux groupes phényle des composés de formule (I) peuvent être substitués une ou plusieurs fois par un ou plusieurs des substituants énumérés ci-dessus, identique ou différents, de préférence une à trois fois, par exemple une à deux fois.

Avantageusement, les composés de formule (I) présentent un seul substituant R_1 et/ou un seul substituant R_2 respectivement sur chacun des deux cycles phényle. Un sous-groupe préféré de composés de formule (I) est donc constitué de composés pour lesquels $i=1$ et/ou $j=1$.

5 Les substituants R_1 et R_2 peuvent être situés sur l'une quelconque des positions ortho, méta ou para du cycle phényle.

En outre, l'invention a pour objet les formes optiquement actives (stéréoisomères), les énantiomères, racémates, diastéréomères et les hydrates et solvates de ces composés. Le terme « solvate » désigne les adduits des 10 composés avec des molécules de solvant inerte qui se forment en raison de leur force d'attraction mutuelle. Les solvates sont, par exemple les monohydrates, dihydrates ou alcoholates. Le terme « dérivés pharmaceutiquement acceptables » est censé désigner par exemple les sels des composés selon l'invention et les composés appelés « prodrugs ».

15 Le terme « prodrugs » est défini comme désignant par exemple les composés selon la formule (I) qui ont été modifiés par exemple avec des groupes alkyle ou acyle, des sucres ou des oligopeptides et qui sont clivés rapidement dans l'organisme pour libérer les composés actifs selon l'invention.

20 Ils englobent également les dérivés polymères biodégradables des composés selon l'invention, tels que décrits, par exemple dans Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25 L'invention a également pour objet les mélanges des composés de formule (I) selon l'invention, par exemple les mélanges de deux diastéréomères, par exemple dans un ratio 1 :1, 1 :2, 1 :3, 1 :4, 1 :5, 1 :10, 1 :100 ou 1 :1000. Ceux-ci sont aussi des mélanges de composés stéréomères particulièrement préférés.

L'invention vise, non seulement les composés de formule I, mais également leurs sels.

30 Lorsque le composé de formule I comprend une fonction acide, et par exemple une fonction carboxylique, celui-ci peut former un sel avec une base minérale ou organique.

A titre d'exemple de sels avec des bases organiques ou minérales, on peut citer les sels formés avec des métaux et notamment des métaux alcalins, alcalino-

terreux et de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, l'aluminium), ou avec des bases comme l'ammoniac ou des amines secondaires ou tertiaires (telles que le diéthylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine) ou avec des acides aminés basiques, ou avec des 5 osamines (telles que la méglumine) ou avec des amino alcools (tels que le 3-amino-butanol et le 2-aminoéthanol).

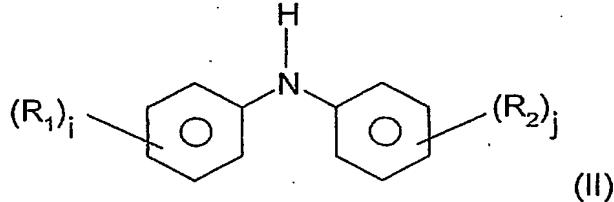
Lorsque le composé de formule I comprend une fonction basique, et par exemple un atome d'azote, celui-ci peut former un sel avec un acide organique ou minéral.

10 Les sels avec des acides organiques ou minéraux sont par exemple les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, hydrogénosulfate, dihydrogénophosphate, nitrate, trifluoroacétate, citrate, maléate, fumarate, 2-naphtalènesulfonate et paratoluène sulfonate.

15 L'invention couvre également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide mandélique ou l'acide camphosulfonique.

La formule I englobe tous les types d'isomères géométriques et de stéréoisomères des composés de formule I.

20 Les composés de l'invention peuvent être simplement préparés par réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle R_1 , R_2 , i et j sont tels que définis pour la formule (I) ci-dessus avec un agent de nitrosation.

25 Des exemples particulièrement avantageux d'agents de nitrosation sont un nitrite de métal alcalin (et notamment nitrite de sodium ou de potassium) ou un nitrite d'alkyle en C₁-C₄.

A titre de nitrite de métal alcalin préféré, on peut citer le nitrite de sodium.

A titre de nitrite d'alkyle préféré, on peut citer le nitrite d'éthyle.

L'homme du métier pourra néanmoins utiliser l'un quelconque des agents de nitrosation connus dans la technique tels que AgONO, BF₄NO, HOSO₃NO, nBuONO et tBuONO.

La quantité d'agent de nitrosation nécessaire dépend de la nature de l'agent de nitrosation utilisée et de la réactivité du substrat de formule II. Elle est au moins stoechiométrique. De façon générale le rapport molaire de l'agent de nitrosation au substrat de formule II varie entre 1 et 30 équivalents, de préférence entre 1 et 20 équivalents.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, l'homme du métier pourra facilement adapter les conditions réactionnelles de façon à ne mettre en œuvre que de 1 à 10, de préférence de 1 à 5, mieux encore de 1 à 3 équivalents de nitrite par rapport au substrat de formule II.

Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite d'alkyle, il est préférable d'opérer en présence de 10 à 25 équivalents molaires de nitrite, de préférence de 15 à 20 équivalents molaires, par rapport à la quantité de substrat de formule II.

Le choix du solvant et les conditions de température sont notamment fonction du type d'agent de nitrosation sélectionné pour la réaction.

Lorsque l'agent de nitrosation est AgONO, nBuONO ou tBuONO, le solvant est avantageusement choisi parmi un éther cyclique ou non cyclique (tel que l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylique du diéthylèneglycol), un hydrocarbure aliphatique ou aromatique, halogéné (tel que le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène). De préférence, le solvant est le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique ou le chloroforme.

La température réactionnelle sera généralement maintenue entre 15 et 70° C, mieux encore entre 17 et 60° C, dans le cas de AgONO, nBuONO et tBuONO.

Plus particulièrement, dans le cas de AgONO et nBuONO, on opérera dans le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique à une température comprise entre 15 et 30° C, par exemple entre 18 et 25° C.

Dans le cas de tBuONO, on opèrera de préférence dans le chloroforme à une température comprise entre 40 et 65°C, par exemple entre 50 et 60° C.

Lorsque l'agent de nitrosation est AgONO, il est souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel du chlorure de thionyle.

5 Lorsque l'agent de nitrosation est HOSO₃NO, la réaction est préférablement mise en œuvre dans un sel de métal alcalin d'acide carboxylique inférieur (en C₁-C₅), tel que l'acétate de sodium, à une température réactionnelle comprise entre -10° C et 30° C, mieux encore entre -5 et 25° C.

10 Lorsque l'agent de nitrosation est BF₄NO, un solvant approprié est un nitrile tel que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile. Il est souhaitable d'ajouter au milieu réactionnel de la pyridine ou de la N-diméthylaminopyridine, la température réactionnelle étant maintenue entre -30 et 10° C, de préférence entre -25 et 5°C.

15 Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite de métal alcalin, la réaction de nitrosation est préférablement mise en œuvre dans un milieu protique fortement polaire. De façon avantageuse, le milieu réactionnel contient de l'eau et un acide de Brönsted ou de Lewis.

Des acides appropriés sont un acide halogénohydrique (tel que HCl), l'acide sulfurique, Al₂(SO₄)₃, l'acide acétique et leurs mélanges.

20 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, on peut ajouter un alcool aliphatique de type (C₁-C₄)alcanol (tel que méthanol ou butanol).

Ainsi, on pourra sélectionner à titre de milieu réactionnel approprié, l'un des systèmes suivants :

- un mélange de méthanol, d'eau, d'acide chlorhydrique et d'acide sulfurique ;

25 - un mélange d'eau et d'acide sulfurique ;

- un mélange d'eau et d'acide acétique ;

- un mélange d'eau, de butanol et d'acide chlorhydrique ;

- un mélange d'eau et d'Al₂(SO₄)₃ ; ou bien

- un mélange d'eau et d'acide chlorhydrique.

30 De façon avantageuse, la réaction du nitrite de métal alcalin sur le substrat de formule II est réalisée dans un mélange d'acide acétique et d'eau, le rapport de l'acide acétique à l'eau variant entre 80:20 et 20:80, de préférence

entre 60:40 et 40:60, par exemple un mélange 50:50. Selon un mode de réalisation préféré, le nitrite de métal alcalin, préalablement dissous dans l'eau, est ajouté goutte à goutte à une solution du substrat de formule II dans l'acide acétique.

5 La réaction du nitrite de métal alcalin sur le substrat de formule II est mise en œuvre à une température qui est fonction de la réactivité des espèces en présence ; celle-ci varie généralement entre -10 et 50°C, de préférence entre -5 et 25°C.

10 Lorsque la réaction de nitrosation est conduite dans un mélange d'acide acétique et d'eau, une température comprise entre 15 et 25° C convient particulièrement bien.

15 La réaction du nitrite d'alkyle sur le substrat de formule II est préférablement mise en œuvre en présence d'un alcool en C₁-C₄ dans un solvant polaire aprotique.

20 A titre d'alcool approprié, on peut citer le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le tert-butanol, l'éthanol étant particulièrement préféré.

25 A titre de solvant polaire, on préfère les hydrocarbures halogénés, tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène ; les éthers tels que l'éther de diéthyle, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylique de diéthylèneglycol ; les nitriles, tels que l'acetonitrile ou l'isobutyronitrile ; les amides, tels que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamine ; et les mélanges en des proportions quelconques de ces solvants.

30 De façon avantageuse, la réaction de nitrosation (lorsqu'elle met en jeu un nitrite d'alkyle en tant qu'agent de nitrosation) est conduite dans un mélange à base d'hydrocarbure aliphatique halogéné et d'un nitrile, et par exemple dans un mélange 90:10 à 50:50, de préférence 90:10 à 70:30 de chloroforme et d'acetonitrile, en présence d'éthanol.

La quantité d'alcanol devant être incorporée au milieu réactionnel n'est pas critique selon l'invention. Elle représente généralement 5 à 50 % en poids du milieu réactionnel, de préférence 5 à 25 % en poids.

5 Lorsque l'agent de nitrosation est un nitrite d'alkyle, la température réactionnelle est généralement maintenue entre -20 et 20°C, de préférence entre -10 et 10°C, par exemple entre 0 et 5°C.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on ajoute goutte à goutte une solution du nitrite d'alkyle dans l'alcanol au substrat de formule II préalablement dissous dans le solvant polaire sélectionné.

10 En variante, la réaction est mise en œuvre dans un milieu fortement polaire constitué d'un mélange d'un acide carboxylique aliphatique en C₁-C₄ ((C₁-C₄)alkyl-COOH), de l'anhydride d'acide correspondant et du sel carboxylate de métal alcalin correspondant, en présence de P₂O₅. A titre d'exemple, on pourra sélectionner un milieu réactionnel constitué d'acide acétique, d'anhydride acétique, d'acétate de potassium et de P₂O₅. En ce cas, la température réactionnelle est avantageusement maintenue entre 10 et 100° C, de préférence entre 15 et 85°C.

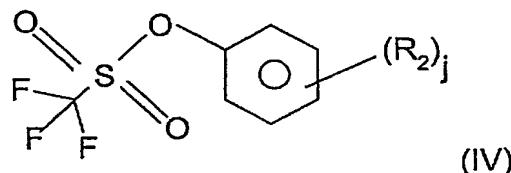
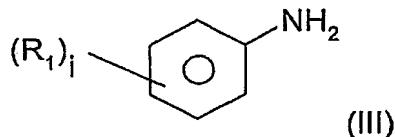
15 Les composés de formule II peuvent être préparés par mise en œuvre de l'un des procédés suivants.

20

Préparation des composés de formule II – voie A -

Une méthode de préparation de composés de formule II qui consiste à faire réagir un composé de formule (III) avec un composé de formule (IV)

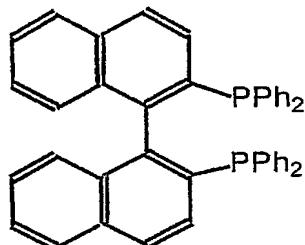
25



dans lesquelles R₁, R₂, i et j ont les significations données ci-dessus.

De façon avantageuse, il est souhaitable d'introduire un catalyseur à base 30 de palladium dans le milieu réactionnel.

Un tel catalyseur peut être obtenu par introduction dans le milieu réactionnel du système $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{BINAP}$ où BINAP est la diphosphine de formule :



5 Un tel catalyseur peut aussi être obtenu par introduction dans le milieu réactionnel du système $(\text{dba})_3\text{Pd}_2$ (tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0)) + BINAP.

Un autre système de catalyseur peut être composé de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de tri-tert. butylphosphine.

10 A titre d'illustration, chacune des substances catalytiques sont introduites dans le milieu réactionnel à raison de moins de 10% en poids. De manière particulièrement avantageuse, le rapport molaire du BINAP au $(\text{dba})_3\text{Pd}_2$ ou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ varie entre 1 et 3, de préférence entre 1,2 et 2.

15 Le rapport molaire entre le $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et de tri-tert.butylphosphine est de manière avantageuse compris entre 1 et 3, de préférence entre 1,2 et 2.

Cette réaction est préférablement mise en œuvre en présence d'une base organique ou minérale. Des exemples de bases sont les hydroxydes (tels que les hydroxydes de métaux alcalins ou les hydroxydes d'ammonium), les carbonates (tels que les carbonates de métaux alcalins ou les hydroxydes d'ammonium), les 20 alcoolates de métaux alcalins, les hydrures organiques, les amidures de métaux alcalins, l'ammoniac et les amines du type de la triéthylamine, de la tributylamine, de la pyridine ou de la N-méthylmorpholine, parmi lesquels le carbonate de césum ou un alcoolate de métal alcalin sont préférés.

25 Cette réaction est de préférence conduite dans un solvant aprotique apolaire tel que le toluène ou le xylène.

La température réactionnelle est fixée en fonction de la réactivité des espèces en présence et de la nature du solvant utilisé. Le plus souvent, la

température varie entre -10° C et 100° C . Habituellement, lorsque la base utilisée est un carbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, on opère au reflux du solvant. De manière particulièrement avantageuse, la réaction est conduite à une température comprise entre 20 et 100° C .

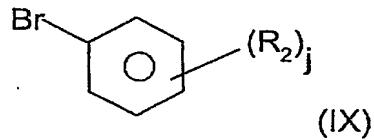
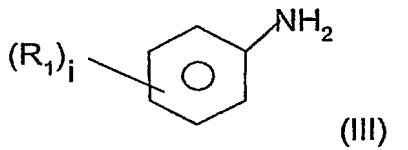
5 De façon habituelle, le rapport molaire du composé III au composé IV varie entre 0,8 et 2, de préférence entre 0,9 et 1,5, par exemple entre 1,0 et 1,3, un léger excès de composé III étant éventuellement souhaitable.

La quantité de base à introduire dans le milieu réactionnel est généralement en excès par rapport à la quantité molaire du composé de formule III.

10 Préférablement, le rapport molaire de la base utilisée au composé III varie entre 1 et 2 équivalents, par exemple entre 1,3 et 1,5 équivalents.

Une variante comprend la réaction d'un composé de formule (III) avec un composé de formule (IX)

15



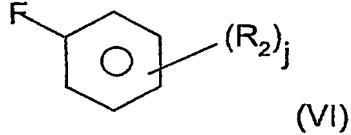
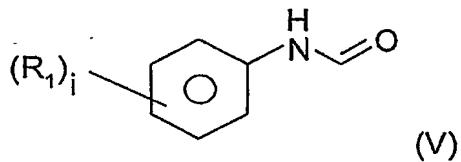
dans lesquelles R_1 , R_2 , i et j ont les significations données ci-dessus.

Les conditions de réaction sont similaires à celles décrites ci-dessus.

20

Préparation des composés de formule II – Voie B -

Un autre procédé de préparation de composés de formule (II) comprend la réaction d'un composé de formule (V) avec un composé de formule (VI) :



25

dans lesquelles R_1 , R_2 , i et j ont les significations données ci-dessus.

Lors de cette réaction, le composé fluoré VI réagit sur le composé V dont le groupement formyle prévient la di-substitution. Le groupement formyle est ensuite

éliminé par hydrolyse en milieu basique. La base peut être un hydroxyde ou un hydrure de métal alcalin ou encore une base telle que la diisopropylamine de lithium (LDA), et en particulier l'hydrure de sodium.

La réaction est avantageusement conduite par mise en œuvre d'une 5 quantité de base proche de la quantité stoechiométrique. Il est ainsi préféré d'avoir un rapport molaire de 1 à 1,1.

Cette réaction est de préférence conduite dans un solvant aprotique polaire tel qu'un hydrocarbure halogéné (et par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le 10 dichlorobenzène) ; un éther tel que l'éther de diéthyle, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylique de diéthylèneglycol ; un nitrile tel qu'un acetonitrile ou l'isobutyronitrile ; un amide tel que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamine ; ou une cétone telle que l'acétone 15 ou la 2-butanone. De manière préférée, le solvant est un amide tel le diméthylformamide.

La température réactionnelle est fixée en fonction de la réactivité des espèces en présence et de la nature du solvant utilisé. Le plus souvent, la température varie entre -10° C et 150° C. Habituellement, on opère au reflux du 20 solvant. De manière particulièrement avantageuse, la réaction est conduite dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 120 et 140° C.

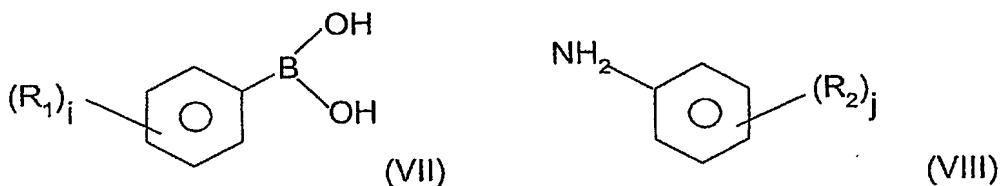
De façon habituelle, le rapport molaire du composé VI au composé V varie entre 0,8 et 2, de préférence entre 1 et 1,5, par exemple entre 1,1 et 1,3, un léger 25 excès de composé VI étant souhaitable.

L'amide ainsi obtenue est ensuite hydrolysé de manière connue en soi pour donner le composé de formule II. Avantageusement l'hydrolyse est réalisée en présence d'une base telle que le NaOH. L'hydrolyse se déroule habituellement de manière satisfaisante à température ambiante.

Préparation des composés de formule II – Voie C –

Un autre procédé de préparation d'un composé de formule (II) comprend la réaction d'un composé de formule (VII) avec un composé de formule (VIII)

5



dans lesquelles R_1 , R_2 , i et j ont les significations données di-dessus.

Cette réaction est préférablement mise en œuvre en présence d'une base organique. Des exemples de bases sont notamment les alcoolates de métaux alcalins, les hydrures organiques et les amines du type de la triéthylamine, de la tributylamine, de la pyridine ou de la N-méthylmorpholine la triéthylamine étant particulièrement préférée.

La réaction se déroule en présence d'acétate de cuivre.

15 Cette réaction est de préférence conduite dans un solvant aprotique polaire tel qu'un hydrocarbure halogéné (et par exemple le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichloroéthane, le chlorobenzène ou le dichlorobenzène) ; un éther tel que l'éther de diéthyle, l'éther de diisopropyle, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le diméthoxyéthane ou l'éther diméthylique de diéthyléneglycol ; un nitrile tel qu'un acetonitrile ou l'isobutyronitrile ; un amide tel que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamide ; ou une cétone telle que l'acétone ou la 2-butanone. De manière préférée, le solvant est le chlorure de méthylène.

La température réactionnelle est fixée en fonction de la réactivité des espèces en présence et de la nature du solvant utilisé. Le plus souvent, la température varie entre –10° C et 100° C. De manière particulièrement avantageuse, la réaction est conduite à température ambiante.

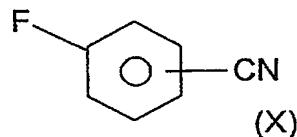
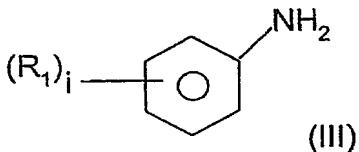
De façon habituelle, le rapport molaire du composé VII au composé VIII varie entre 1 et 6, de préférence entre 1,5 et 5, par exemple entre 2 et 4.

La quantité de base à introduire dans le milieu réactionnel est généralement équivalente à la quantité molaire du composé de formule VII.

Préparation des composés de formule II – voie D –

5

Encore un autre procédé de préparation d'un composé de formule (II) comprend la réaction d'un composé de formule (III) avec un composé de formule (X)



10

dans lesquelles R₁ et j ont les significations données ci-dessus.

Le rapport molaire du composé III au composé X est en général compris entre 0,8 et 1,2 et de préférence autour de 1.

15

Le couplage est réalisé en présence d'une base organique choisie parmi celles mentionnées dans les procédés précédents. La quantité de base introduite est généralement en excès par rapport au composé III, à savoir entre 1 et 2 eq. Le solvant mis en œuvre est de préférence DMSO.

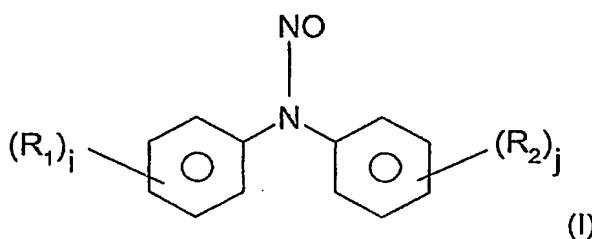
20

La température réactionnelle est fonction de la réactivité des réactants et du système catalytique mis en œuvre. Cependant, il est généralement possible de conduire la réaction à température ambiante.

L'hydrolyse subséquente, dans des conditions classiques, du groupe nitrile présent sur le cycle phényle du composé obtenu conduit alors aux composés de formule II pour lesquels R₂ est carboxyle.

25

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant un composé de la formule (I)



dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué ; un groupe alkylsulfonyle ;
- 5 - R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué ;
- 10 - i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,
- 15 à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ = alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ; ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions. Les significations 20 préférées de R¹, R², i et j sont celles décrites ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie orale sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou à libération contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale sous forme de solution, crème ou gel.

Une composition solide pour une administration orale est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant ou d'un correcteur de goût, et par mise en

forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, 5 et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthycellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthycellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine. Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylèneglycol, la silice et les huiles 10 végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments. Des exemples de correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Bien sûr, le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, 15 de gélatine ou analogue.

Une forme injectable contenant le composé de la présente invention en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange dudit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par 20 transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

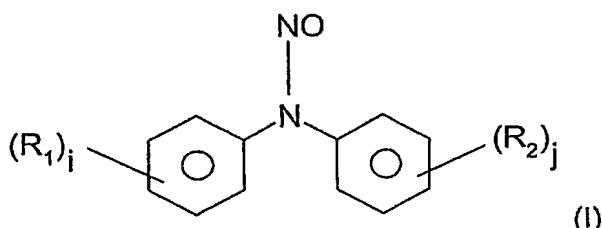
Des exemples d'agents de mise en suspension englobent la méthycellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé. 25

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

30 En outre, le stabilisant englobe le sulfite de sodium, le métasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur englobe le p-hydroxybenzoate de

méthyle, le p-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényl, le crésol et le chlorocrésol.

Selon encore un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I)



5

dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué ; un groupe alkylsulfonyle ;
- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.
- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5, ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères, pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de monoxyde d'azote endothérial.

25 L'effet donneur de monoxyde d'azote des composés de l'invention de formule I peut être démontré simplement par mise en œuvre du protocole opératoire suivant.

Une solution d'un composé de l'invention de formule I libère spontanément de l'oxyde nitrique. Les ions nitrites qui en résultent sont titrés par colorimétrie

grâce à un réactif spécifique (Griess). Pour tenir compte de l'éventuel relargage d'ions nitrates en plus des nitrites, on ajoute au milieu réactionnel de la nitrate réductase bactérienne laquelle permet de réduire les ions nitrates formés.

Les tests suivants ont été mis en œuvre de façon à mettre en évidence
5 cette activité.

Les réactions et mesures sont faites en plaques 96 trous transparentes. Les produits à tester sont dissous extemporanément à une concentration de 3 mM dans le diméthylsulfoxyde. On introduit alors dans chaque trou 95 µl d'un réactif contenant la nitrate réductase (0,18 U/ml en tampon PBS 100 mM pH 7,5,
10 β-NADPH 210 µM, FAD 5 µM) et 5 µl de la solution du produit à tester (concentration finale de 150 µM). Après agitation, on laisse incuber 4 h à 37° C. La réaction est ensuite arrêtée par l'addition de 100 µl du réactif de Griess (Sigma G4410). On laisse agir 5 min à température ambiante, puis on lit la densité optique à 540 nm. Cette valeur proportionnelle à la concentration en nitrites + nitrates du
15 milieu. Une gamme d'étalonnage est faite à chaque plaque à partir de NaNO₂.

Les résultats sont exprimés en µmoles/l (µM) de nitrites + nitrates relarguées dans le tableau I pour certains des composés de formule I exemplifiés ci-après.

Les composés de l'invention de formule I diminuent l'activité biologique des
20 espèces radicalaires oxydantes.

Afin d'évaluer cette activité, le protocole exposé ci-dessous a été utilisé.

Des LDL humaines mises en solution aqueuse en présence d'ion cuivrique, s'oxydent spontanément sur leur composant protéique, l'apolipoprotéine-B. Cette oxydation rend la particule fluorescente, ce qui est mis à profit pour la mesure d'un
25 effet pharmacologique.

Les réactions et mesures sont faites en plaques 96 trous noires. On mélange d'abord 10 µl d'une solution du produit à tester dissous dans le diméthylsulfoxyde avec 170 µl d'une solution de LDL humaine à 120 µg/ml et 20 µl de CuCl₂ 100 µM. Après agitation, on laisse incuber 2 h à 37° C, et on réalise une première lecture de fluorescence (excitation à 360 nm, lecture à 460 nm). On laisse encore incuber ensuite pendant 22 h, pour réaliser une deuxième lecture dans les mêmes conditions. La différence est d'autant plus faible que le produit

testé est doté d'un pouvoir antioxydant. Le probucol est utilisé comme produit de référence à 10 µM.

Les concentrations inhibitrices de 50 % (IC_{50}) de l'oxydation sont réalisées à partir de 3 concentrations de produit à tester. Elles sont rapportées dans le 5 tableau II suivant pour certains des composés de formule I exemplifiés ci-dessous.

Tableau IComposés de type R₁-Ph-N(NO)-Ph-R₂

5

Exemples	Nitrites-Nitrates (μM)
2	87
5	108
6	43
8	88
10	76
12	38
13	86
14	69
15	88
17	58
18	81
19	79
30	58
42	79

Tableau II

Composés de type R₁-Ph-N(NO)-Ph-R₂

Exemples	Cl ₅₀ effet antioxydant (μM)
2	17,0
8	18,4
10	6,2
13	4,6
17	11,6

5

Les composés de l'invention de formule I présentent en outre une activité hypotriglycéridémiant. Celle-ci a notamment été observée par les inventeurs sur un modèle d'animal pathologique.

Ces composés ont été testés chez les rats Zucker fatty (Zucker L.M. et al., 10 1961, Fatty a new mutation in the rat, J. Hered., 52 :275-278). Cet animal est hyperphagique, obèse, hyperinsulinémique. Il développe une résistance à l'insuline, il est hyperlipidémique, doté d'une importante hypertriglycéridémie. Des rats Zucker mâles, âgés de 9 semaines, ont été traités pendant 8 jours avec 15 les composés de l'exemple 2 et l'exemple 5 à la dose de 200mg/kg/j/PO. Après une mise à jeun de 4 heures, un prélèvement sanguin est réalisé pour récupérer le plasma. On constate que le composé de l'exemple 2 induit une forte diminution des triglycérides, de 58% ($p<0.01$) et l'insulinémie est abaissée de 47% ($p<0.05$). Le composé de l'exemple 5 a un effet hypertriglycéridémiant de 21% ($p<0.05$) et diminue l'insuline de 45% ($p<0.05$).

20 Les composés de formule I de l'invention ont par ailleurs pour effet de réduire les taux sanguins d'acides gras libres et d'augmenter les taux sanguins d'HDL cholestérol.

L'effet du traitement a une incidence sur l'insulinémie qui est abaissée et permet une modulation de la résistance à l'insuline.

Ces propriétés des composés de l'invention sont utiles dans la prévention et le traitement du diabète, notamment en raison de l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Plus particulièrement, ces composés peuvent être utilisés pour la 5 préparation d'un médicament utile pour le traitement et la prévention du diabète et/ou du syndrome métabolique d'insulinorésistance. Par ailleurs, ils peuvent être utilisés pour la préparation d'un médicament hypotriglycéridémiant.

La présente invention est illustrée ci-dessous à la lumière des exemples 10 suivants.

La fréquence de l'appareil de RMN utilisée pour l'enregistrement des spectres du proton des exemples proposés ci-dessous est de 300 MHz. Le signe s désigne un singulet ; d un doublet ; t un triplet ; q un quadruplet et m un massif. F désigne le point de fusion.

15 Les spectres de LC-MS sont obtenus sur un appareil simple quadrupôle, équipé d'une sonde électrospray.

EXEMPLES

20 EXEMPLE 1

Acide 4-[**(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino**]benzoïque

25 a) **4-[**(4-méthoxyphényle)amino**]benzoate de méthyle**

A un mélange de 6,39g (22,5 mmoles) de méthyl 4-{{(trifluorométhyl)sulfonyl}oxy}benzoate préparé selon Mowery M.E. et DeShong P. (J. Org. Chem (1999) 64, 3266-3270), de 3,32 g (27 mmoles) de 4-méthoxyaniline 30 et de 45 ml de toluène sous azote, on ajoute à température ambiante, 0,303g (1,35 mmoles) de diacétate de palladium, 1,04g (1,69 mmoles) de BINAP racémique puis 10,25g (31,47 mmoles) de carbonate de césum. Le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur 4l d'eau et extrait à l'éther éthylique. La phase organique 35 est lavée par l'eau, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée pour donner une huile

brune, qui après purification par chromatographie sur gel de silice dans CH₂Cl₂, donne 5,38 g d'un solide beige.

Rendement : 93,1%

5 F = 88-90°C

IR (KBr) : ν (NH) 3384 cm⁻¹; (CO) 1690 cm⁻¹

· RMN :

(CDCl₃) : 3,85 (3H, s); 3,90 (3H, s); 6,9-7,1 (4H, m); 7,25 (2H, m); 7,85 (2H, m); 8,6 (1H, s)

10

b) **Acide 4-[(4-méthoxyphénol)amino]benzoïque**

Un mélange de 73,8g (286 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 1a, de 590 ml d'éthanol, de 32,1 g (572 mmoles) de KOH et de 290 ml d'eau, est porté 2 heures à reflux.

15

Le milieu réactionnel est ensuite concentré, repris par 1600 ml d'eau, lavé par 3x250 ml d'éther éthylique et filtré avant d'être acidifié par l'acide acétique. Le précipité formé est rincé à l'eau (3x250 ml) et séché sous vide, pour donné 66,6g d'un solide blanc rosé. Après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-heptane, on obtient 55,3 g d'un solide blanc rosé.

20

Rendement : 79,5%

F = 162-164°C

IR (KBr) : ν (NH) 3402 cm⁻¹; (CO) 1673 cm⁻¹

RMN :

25

(DMSO-d6) : 3,75 (3H, s); 6,8-7,0 (4H, m); 7,1 (2H, m); 7,7 (2H, m); 8,4 (1H, s, échangeable avec CF₃COOD); 12,2 (1H, s large, échangeable avec CF₃COOD).

30

LC-MS : (ES+) = 244,2 (M+H)

(ES-) = 242,1 (M-H)

c) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

A une solution de 51,7 g (212 mmoles) du composé préparé dans l'exemple 1b dans 2100 ml d'acide acétique, on ajoute en 3/4h une solution de 29,3g (424 mmoles) de nitrite de sodium dans 210 ml d'eau. Un précipité beige commence à se former. On agite le milieu réactionnel 3 heures à température ambiante, avant de le verser sur 8l d'eau froide. Le précipité est filtré, rincé par 3x500 ml d'eau et séché sous vide pour donner 55,28g d'un solide beige.

Rendement : 95,2 %

10 F = 169-171°C

IR (KBr) : ν (CO) 1683 cm⁻¹

Analyse centésimale : C₁₄H₁₂N₂O₄ (M=272,25)

	C%	H%	N%
Calculé	61,76	4,44	10,29
Trouvé	61,83	4,51	10,26

RMN :

15 (DMSO-d6) : 4,05 (3H, 2s); 7,3 (4H, 2s); 7,4-7,65 (2H, m); 8,2 (2H, m); 13,3 (1H, s large, échangeable par CF₃COOD)

LC-MS : (ES+) = 273,2 (M+H); 243,2 (M-NO+H)
(ES-) = 271,2 (M-H); 241,2 (M-NO-H)

20

EXAMPLE 2

Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

25 a) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzoïque

Une solution de 3 g (19,8 mmoles) de 4-méthoxyphénylformamide préparé à partir de 4-méthoxyaniline selon Ugi I. et Meyr R. (Org. Syntheses, Coll. Vol. 5, 1060-1063), dans 7 ml de diméthylformamide (DMF), est ajoutée goutte à goutte lentement, entre 10 et 20°C à une suspension de 0,87 g (21,8 mmoles) de HNa à 60% dans l'huile de vaseline, dans 3 ml de DMF. Après agitation 1/2h à

température ambiante, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,5 g (20,7 mmoles) d'éthyl 4-fluorobenzoate dans 5 ml de DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 130° durant 22 heures. Après refroidissement, 3 ml d'une solution HCl 10N sont ajoutés et le milieu réactionnel est concentré à sec sous vide. On 5 ajoute au résidu obtenu 40 ml d'éthanol, 10 ml d'eau, 10 ml de THF et 10,6 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 30%. Après 16 h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le résidu repris par 30 ml d'eau est lavé par CH₂Cl₂ (3x30 ml) et acidifié à pH7 par une solution d'HCl 10N. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et séché sous vide pour donner 1,64 g 10 d'un solide beige, identique à celui obtenu dans l'exemple 1b.

Rendement : 34 %

b) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

15 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

EXEMPLE 3

20 **Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque**

a) 4-[(4-méthoxyphénylamino]benzoate d'éthyle

25 A une solution de 0,545 g (3,3 mmoles) de 4-aminobenzoate d'éthyle dans 20 ml de CH₂Cl₂, on ajoute 0,597 g (3,3 mmoles) d'acétate de cuivre (II), puis 1 g (6,6 mmoles) d'acide 4-méthoxyphénylboronique et 0,92 ml (6,6 mmoles) de triéthylamine. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute à nouveau 1,19 g (6,6 mmoles) d'acétate de cuivre (II), 1 g (6,6 mmoles) d'acide 30 4-méthoxyphénylboronique et 0,92 ml (6,6 mmoles) de triéthylamine avant de poursuivre l'agitation à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors jeté dans l'eau et extrait par CH₂Cl₂. La phase organique est lavée par l'eau, séchée sur Na₂SO₄ avant d'être concentrée et purifiée par flash-chromatographie sur silice par un mélange heptane-acétate d'éthyle (6 :1) 35 pour donner 0,543 g d'un solide beige.

Rendement : 60,7 %

IR (KBr) : ν (NH) : 3344 cm⁻¹; (CO) : 1697 cm⁻¹

RMN :

5 (DMSO-d6) : 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz); 3,6 (3H, s); 4,1 (2H, q, J=7,1 Hz); 6,8 (4H, m); 7,0 (2H, m); 7,6 (2H, m); 8,4 (1H, s, échangeable par D₂O)

10 **b) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzoïque**

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b, à partir du composé obtenu dans l'exemple 3a.

15 **c) Acide 4-[(4méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque**

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

EXAMPLE 4

20 **Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque**

a) **4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzoate d'éthyle**

25 A un mélange composé de 2,52 g (11 mmoles) de 4-bromobenzoate d'éthyle, de 1,354 g (11 mmoles) de 4-méthoxyaniline et de 0,128 g (0,22 mmole) de bis(dibenzylidèneacétone)palladium (0) dans 20 ml de toluène, on ajoute 1,76 ml (0,176 mmole) d'une solution de tri-tert-butylphosphine 0,1 M dans le toluène, puis 1,58 g (16,5 mmoles) de tertbutylate de sodium. Après 20 heures d'agitation
30 à température ambiante, le milieu réactionnel est repris par l'eau, extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice dans un mélange heptane-acétate d'éthyle (1 :1) pour donner 1,96 g d'un solide beige, dont les caractéristiques RMN sont identiques à celles du produit de l'exemple 3a.

Rendement : 65,8 %

b) Acide 4-[(méthoxyphényl)amino]benzoïque

5 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b.

c) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

10 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

EXAMPLE 5

15 **Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque**

a) 4-{{4-(Trifluoromethyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle

Un mélange composé de 9,1 g (28 mmoles) de carbonate de césum, de
20 0,458 g (0,5 mmole) de tris(dibenzylidene acetone) dipalladium, de 0,934 g
(1,5 mmole) de BINAP racémique (2,2-bis(diphénylphosphino)-1,1-binaphthyle), de
4,5 g (20 mmoles) de 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene, de 3,96 g (28 mmoles)
de 4-aminobenzoate d'éthyle et de 60 ml de diglyme (diethylene glycol
dimethylether) est chauffé 6h à 100°C. Après refroidissement, le milieu réactionnel
25 est versé dans l'eau et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau,
séchée sur Na₂SO₄, et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par
flash-chromatographie sur silice dans un mélange dichlorométhane-hexane (11 :9)
pour donner 5,5 g d'un solide jaune pâle.

30 Rendement : 89 %

IR (KBr) : ν (NH) : 3334 cm⁻¹; (CO) : 1682 cm⁻¹, 1699 cm⁻¹

RMN :

(CDCl₃) : 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz); 4,3 (2H, q, J=7,1 Hz); 6,15 (1H, s
large, échangeable avec D₂O); 7,0 (2H, m); 7,1 (2H, m); 7,5 (2H, m); 7,9 (2H, m)

b) Acide 4-{[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1b.

5 Rendement : 76,6 %

IR (KBr) : ν (NH) : 3415 cm⁻¹; (CO) : 1670 cm⁻¹

RMN :

(DMSO-d6) : 7,4 (2H, m); 7,5 (2H, m); 7,8 (2H, m); 8,0 (2H, m); 9,35
10 (1H, s, échangeable avec CF₃COOD); 12,7 (1H, s large, échangeable avec
CF₃COOD).

c) Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque

15 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

Rendement : 81,7 %

RMN :

(DMSO-d6) : 7,3 (1H, m); 7,5 (2H, m); 7,6 (1H, m); 7,8 (1H, m); 7,95
20 (1H, m); 8,1 (2H, m); 13,2 (1H, s large)

EXAMPLE 6**25 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile****a) 4-[(4-Méthoxyphényl)amino]benzonitrile**

A un mélange composé de 1,21 g (10 mmoles) de 4-fluorobenzonitrile, de
30 1,23 g (10 mmoles) de 4-méthoxyaniline et de 10 ml de DMSO, on ajoute 1,7 g
(15 mmoles) de tert-butylate de sodium. Le milieu réactionnel est agité 24 heures
à température ambiante, avant d'être versé dans 120 ml d'eau et extrait par
l'éther. La phase organique est lavée par l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur
Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par
35 flash-chromatographie sur silice, dans un mélange heptane-dichlorométhane (1 :1)
pour donner 0,882 g d'un solide jaune clair.

Rendement : 39 %

RMN :

(DMSO-d6) : 3,55 (3H, s); 6,65-6,8 (4H, m); 6,9 (2H, m); 7,3 (2H, m);
5 8,5 (1H, s)

Ce composé a aussi été obtenu en procédant comme dans l'exemple 2a,
avec un rendement de 61,9 %.

10 b) **4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile**

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

Solide beige.

15

Rendement : 83,4 %

F = 88-90°C

RMN :

20

(DMSO-d6) : 3,9 (3H, 2s); 7,1 (4H, m); 7,6 (2H, m); 8,0 (2H, m)

EXAMPLE 7

Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

25

a) **Acide 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzoïque**

Un mélange de 3 g (13,4 mmoles) de 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzonitrile obtenu dans l'exemple 6a, de 1,5 g (26,8
30 mmoles) de KOH et de 80 ml d'éthylène glycol, est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on verse dans l'eau glacée et on acidifie par l'acide acétique. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient 2,9 g de solide beige, possédant les mêmes propriétés spectrales (IR, RMN) que le composé obtenu dans l'exemple 1b.

35

Rendement : 89,2 %

b) Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

5

EXEMPLE 8**{4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol**

10

a) {4-[(4-Méthoxyphényl)amino]phényl}methanol

Une solution de 1 g (3,7 mmoles) de 4-[(4-méthoxyphényl)amino]benzoate d'éthyle obtenu dans l'exemple 3a, dans 10 ml de THF est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 0,21 g (5,5 mmoles) de LiAlH₄ dans 15 ml de THF. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé 2 heures à reflux. Après refroidissement, on ajoute goutte à goutte 1 ml d'acétate d'éthyle, puis on hydrolyse par addition d'eau goutte à goutte, et enfin on ajoute 20 ml d'éther. Le précipité formé est filtré et rincé à l'éther. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice dans un mélange heptane-acétate d'éthyle (4 :1) puis (1 :1) pour donner 0,34 g d'un solide rose.

Rendement : 40,3 %

F = 110°C

RMN :

(DMSO-d6) : 3,9 (3H, s); 4,57 (2H, d, J=5,6 Hz); 5,15 (1H, t, J=5,6 Hz); 7,05 (4H, m); 7,20 (2H, m); 7,25 (2H, m); 7,95 (1H, s).

b) {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol

30

Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c, après purification par flash-chromatographie sur silice dans un mélange dichlorométhane-éther (4 :1).

Huile rouge.

35

Rendement : 63,9 %

RMN :

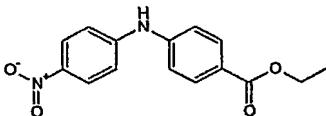
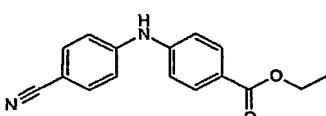
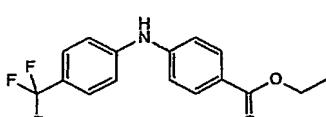
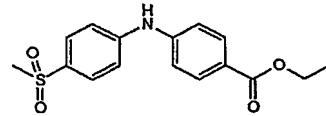
(DMSO-d6) : 3,80 (3H, 2s); 4,54 (2H, 2d, $J=5,9$ Hz, se transforme 2s avec CF₃COOD); 5,30 (1H, 2t, $J=5,9$ Hz, échangeable avec CF₃COOD); 6,9 (4H, m); 7,15-7,6 (4H, m)

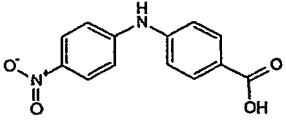
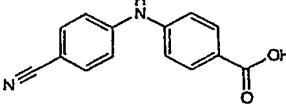
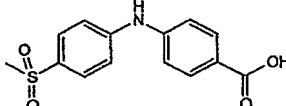
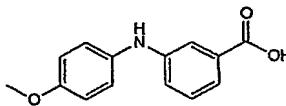
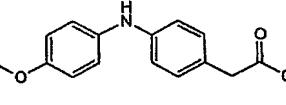
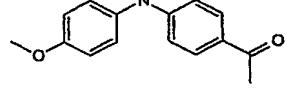
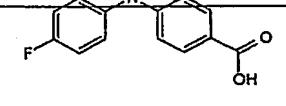
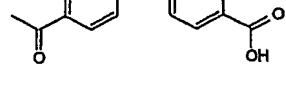
5 EXEMPLES 9 à 29

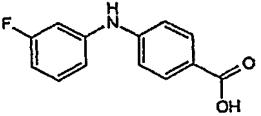
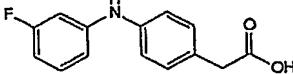
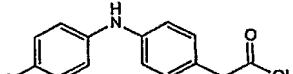
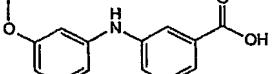
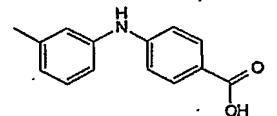
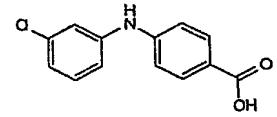
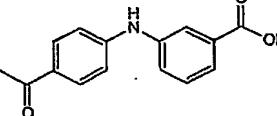
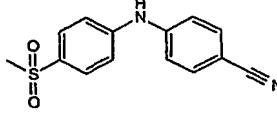
Les composés des exemples 9a à 29a et 9b à 29b ont été obtenus comme à l'exemple 1.

Leur structure et caractéristiques sont rassemblées dans le tableau 1 et 2
10 respectivement.

Tableau 1

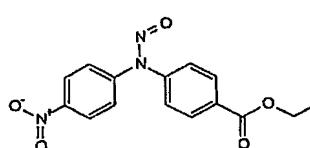
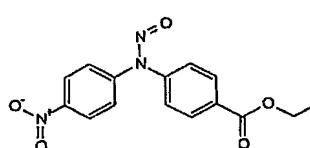
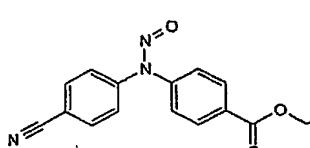
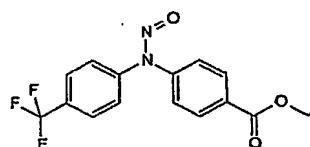
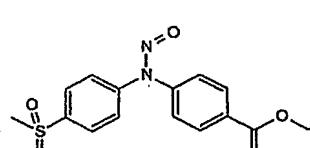
Ex		R1	R2	RMN
9a		4-NO ₂	4-CO ₂ Et	(CDCl ₃) : 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 4,35 (2H, q, $J = 7,2$ Hz) ; 6,47 (1H, s large) ; 6,99-7,32 (4H, m) ; 7,92-8,30 (4H, m).
10a		4-CN	4-CO ₂ Et	(CDCl ₃) : 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 4,35 (2H, q, $J = 7,2$ Hz) ; 6,29 (1H, s large) ; 7,02-7,20 (4H, m) ; 7,44-7,67 (2H, m) ; 7,88-8,14 (2H, m).
11a		4-CF ₃	4-CO ₂ Et	(CDCl ₃) : 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 4,33 (2H, q, $J = 7,2$ Hz) ; 6,22 (1H, s large) ; 7,00-7,22 (4H, m) ; 7,44-7,63 (2H, m) ; 7,82-8,11 (2H, m).
12a		4-MeSO ₂	4-CO ₂ Et	(CDCl ₃) : 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz) ; 4,36 (2H, q, $J = 7,2$ Hz) ; 3,04 (3H, s) ; 6,39 (1H, s) ; 7,05-7,38 (4H, m) ; 7,67-8,20 (4H, m).

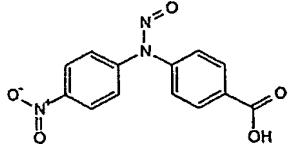
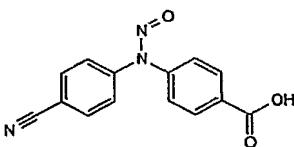
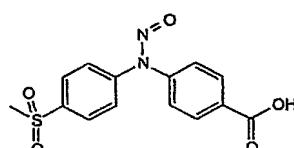
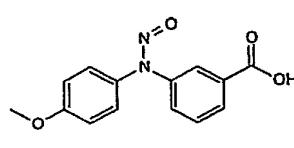
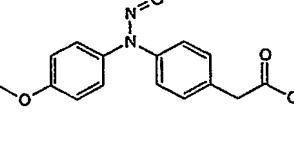
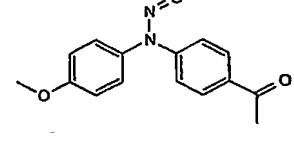
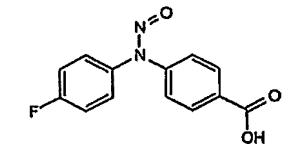
13a		4-NO ₂	4-CO ₂ H	(DMSO-d ₆) : 7,06-7,46 (4H, m) ; 7,81-8,28 (4H, m) ; 9,62 (1H, s large).
14a		4-CN	4-CO ₂ H	(DMSO-d ₆) : 6,92-7,44 (4H, m) ; 7,48-8,07 (4H, m) ; 9,30 (1H, s large) ; 12,59 (1H, s large).
15a		4-MeSO ₂	4-CO ₂ H	(DMSO-d ₆) : 3,13 (3H, s) ; 7,05-7,55 (4H, m) ; 7,55-8,11 (4H, m) ; 9,29 (1H, s) ; 12,51 (1H, s large).
16a		4-MeO	3-CO ₂ H	(DMSO-d ₆) : 3,72 (3H, s) ; 6,82-6,95 (2H, m) ; 6,98-7,16 (3H, m) ; 7,18-7,30 (2H, m) ; 7,39-7,52 (1H, m) ; 8,04 (1H, s) ; 12,73 (1H, s large).
17a		4-MeO	4-CH ₂ -CO ₂ H	(DMSO-d ₆) : 3,40 (2H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 6,75-6,93 (4H, m) ; 6,93-7,14 (4H, m) ; 7,78 (1H, s) ; 12,16 (1H, s large).
18a		4-MeO	4-COMe	(DMSO-d ₆) : 2,41 (3H, s) ; 3,73 (3H, s) ; 6,75-7,04 (4H, m) ; 7,04-7,22 (2H, m) ; 7,63-7,99 (2H, m) ; 8,55 (1H, s).
19a		4-F	4-COOH	(DMSO-d ₆) : 6,66-7,46 (6H, m) ; 7,55-8,03 (2H, m) ; 8,65 (1H, s) ; 12,29 (1H, s large).
20a		4-MeCO	4-COOH	(DMSO-d ₆) : 2,49 (3H, s) ; 6,91-7,46 (4H, m) ; 7,64-8,01 (4H, m) ; 9,23 (1H, s) ; 12,50 (1H, s large).

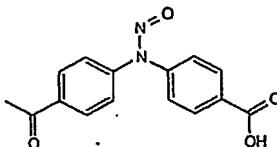
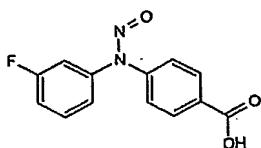
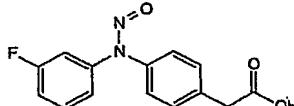
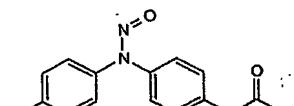
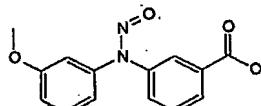
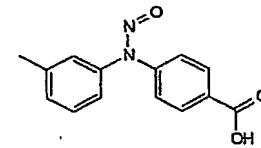
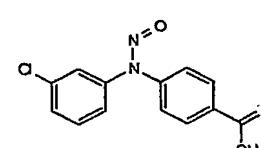
21a		3-F	4-COOH	(DMSO-d6) : 6,59-7,46 (6H, m) ; 7,68-7,97 (2H, m) ; 8,90 (1H, s) ; 12,39 (1H, s large).
22a		3-F	4-CH2-CO2H	(DMSO-d6) : 3,47 (2H, s) ; 6,33-6,93 (3H, m) ; 6,93-7,34 (5H,m) ; 8,35 (1H, s) ; 12,24 (1H, s large).
23a		4-F	4-CH2-CO2H	(DMSO-d6) : 3,43 (2H, s) ; 6,78-7,22 (8H, m) ; 8,04 (1H, s) ; 12,20 (1H, s large).
24a		3-MeO	3-CO2H	(DMSO-d6) : 3,71 (3H, s) ; 6,30-6,85 (3H, m) ; 6,96-7,54 (4H, m) ; 7,54-7,73 (1H, m) ; 8,37 (1H, s) ; 12,83 (1H, s large).
25a		3-Me	4-CO2H	(DMSO-d6) : 2,27 (3H, s) ; 6,50-7,48 (6H, m) ; 7,57-7,98 (2H, m) ; 8,63 (1H, s) ; 12,83 (1H, s large).
26a		3-Cl	4-CO2H	(DMSO-d6) : 6,77-7,52 (6H, m) ; 7,52-8,21 (2H, m) ; 8,87 (1H, s) ; 12,40 (1H, s large).
27a		4-MeCO	3-CO2H	(DMSO-d6) : 2,49 (3H, s) ; 6,80-8,17 (8H, m) ; 9,01 (1H, s) ; 12,99 (1H, s large).
28a		4-MeSO2	4-CN	(DMSO-d6) : 3,14 (3H, s) ; 7,09-7,46 (4H, m) ; 7,54-7,91 (4H, m) ; 9,43 (1H, s).

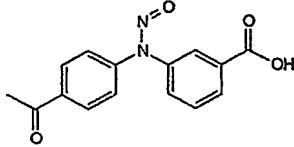
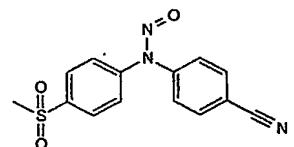
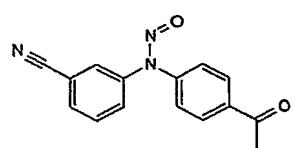
29a		3-CN	4-COMe	(DMSO-d6) : 2,49 (3H, s) ; 7,05-7,63 (6H, m) ; 7,79-7,99 (2H, m) ; 9,11 (1H, s).
-----	--	------	--------	--

Tableau 2

Ex		R1	R2	RMN
9b		4-NO ₂	4-CO ₂ Et	(DMSO-d ₆) : 1,03-1,58 (3H, m) ; 4,11-4,56 (2H, m) ; 7,18-7,86 (4H, m); 7,86-8,65 (4H, m).
10b		4-CN	4-CO ₂ Et	(DMSO-d ₆) : 1,211,50 (3H, m) ; 4,16-4,52 (2H, m) ; 7,22-7,73 (4H, m) ; 7,81-8,28 (4H, m).
11b		4-CF ₃	4-CO ₂ Et	(DMSO-d ₆) : 1,13-1,49 (3H, m) ; 4,16-4,49 (2H, m) ; 7,26-7,75 (4H, m) ; 7,75-8,29 (4H, m).
12b		4-MeSO ₂	4-CO ₂ Et	(DMSO-d ₆) : 1,04-1,53 (3H, m) ; 3,31 et 3,35 (3H, 2s) ; 4,11-4,59 (2H, m) ; 7,07-8,43 (8H, m).

13b		4-NO ₂	4-CO ₂ H	(DMSO-d6) : 7,05-7,79 (4H, m) ; 7,80-8,70 (4H, m) ; 13,34 (1H, s large).
14b		4-CN	4-CO ₂ H	(DMSO-d6) : 7,09-7,77 (4H, m) ; 7,77-8,36 (4H, m) ; 13,08 (1H, s large).
15b		4-MeSO ₂	4-CO ₂ H	(DMSO-d6) : 3,25 et 3,32 (3H, 2s) ; 7,21-7,82 (4H, m) ; 7,82-7,45 (4H, m) ; 12,93 (1H, s large).
16b		4-MeO	3-CO ₂ H	(DMSO-d6) : 3,79 et 3,82 (3H, 2s) ; 6,73-8,29 (8H, m) ; 13,19 (1H, s large).
17b		4-MeO	4-CH ₂ -CO ₂ H	(DMSO-d6) : 3,61 et 3,65 (2H, 2s) ; 3,78 et 3,80 (3H, 2s) ; 6,80-7,61 (8H, m) ; 12,35 (1H, s large).
18b		4-MeO	4-COMe	(DMSO-d6) : 2,58 et 2,61 (3H, 2s) ; 3,79 et 3,82 (3H, 2s) ; 6,91-8,38 (8H, m).
19b		4-F	4-COOH	(DMSO-d6) : 7,00-7,78 (6H, m) ; 7,78-8,35 (2H, m) ; 13,10 (1H, s large).

20b		4-MeCO	4-COOH	(DMSO-d6) : 2,58 et 2,63 (3H, 2s) ; 6,97-7,82 (5H, m) ; 7,82-8,55 (3H, m) ; 13,19 (1H, s large).
21b		3-F	4-COOH	(DMSO-d6) : 6,86-7,87 (6H, m) ; 7,87-8,30 (2H, m) ; 13,15 (1H, s).
22b		3-F	4-CH2-CO2H	(DMSO-d6) : 3,63 et 3,67 (2H, 2s) ; 6,79-8,07 (8H, m) ; 12,44 (1H, s).
23b		4-F	4-CH2-CO2H	(DMSO-d6) : 3,62 et 3,66 (2H, 2s) ; 6,77-7,91 (8H, m) ; 12,42 (1H, s large).
24b		3-MeO	3-CO2H	(DMSO-d6) : 3,76 et 3,78 (3H, 2s) ; 6,54-8,19 (8H, m) ; 13,31 (1H, s large).
25b		3-Me	4-CO2H	(DMSO-d6) : 2,34 (3H, s) ; 6,88-7,73 (6H, m) ; 7,75-8,32 (2H, m) ; 13,13 (1H, s large).
26b		3-Cl	4-CO2H	(DMSO-d6) : 6,97-7,84 (6H, m) ; 7,84-8,35 (2H, m) ; 13,14 (1H, m).

27b		4-MeCO	3-CO2H	(DMSO-d6) : 2,59 et 2,63 (3H, 2s) ; 6,90-8,46 (8H, m) ; 13,30 (1H, m).
28b		4-MeSO2	4-CN	(DMSO-d6) : 3,25 et 3,32 (3H, 2s) ; 7,32-7,82 (4H, m) ; 7,82-8,42 (4H, m).
29b		3-CN	4-COMe	(DMSO-d6) : 2,59 et 2,63 (3H, 2s) ; 7,07-8,46 (8H, m).

EXEMPLE 30**5 Acide 4,4'-(nitrosoimino)dibenzoïque****a) Acide 4,4'-iminodibenzoïque**

10 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 7a, à partir de l'acide 4-[(4-cyanophényl)amino]benzoïque (exemple 14a).

Rendement : 89,4 %

IR (KBr) : ν (NH) : 3404 cm^{-1} ; (CO) : 1667 cm^{-1}

RMN :

15 (DMSO-d₆) : 7,2 (4H, m); 7,85 (4H, m); 9,2 (1H, s, échangeable avec D₂O); 12,5 (1H, s large, échangeable avec CF₃COOD)

b) Acide 4,4'-(nitrosoimino)dibenzoïque

20 Obtenu en opérant comme dans l'exemple 1c.

Solide beige.

Rendement : 88,2 %

IR (KBr) : ν (CO) : 1688 cm^{-1}

25 RMN :

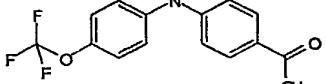
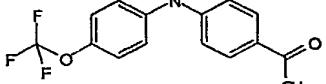
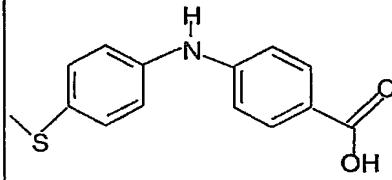
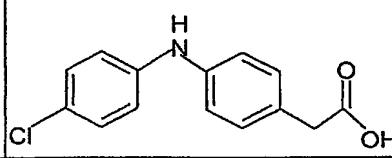
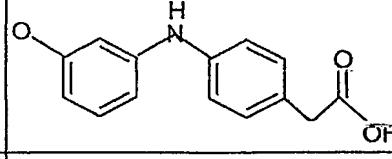
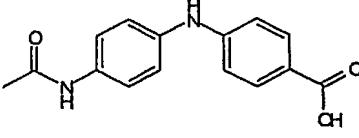
(DMSO-d₆) : 7,45 (2H, m); 7,65 (2H, m); 8,1 (2H, m); 8,2 (2H, m); 13,3 (1H, s large)

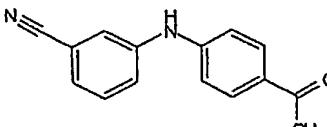
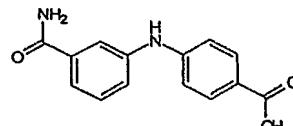
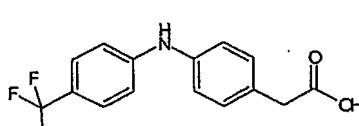
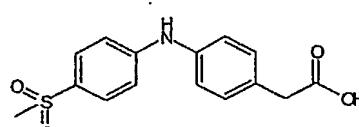
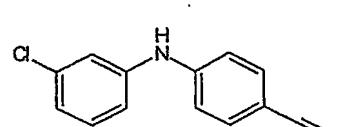
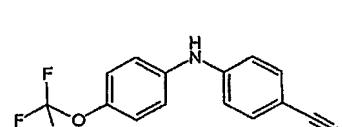
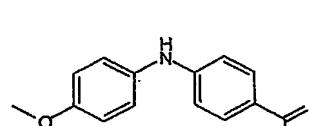
EXEMPLES 31 à 52

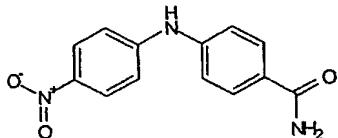
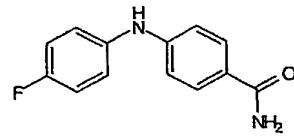
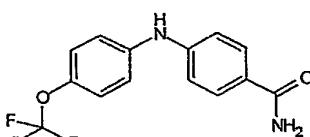
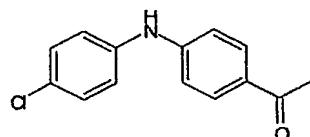
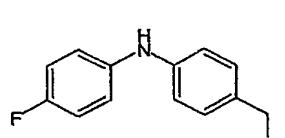
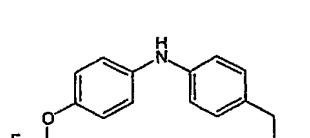
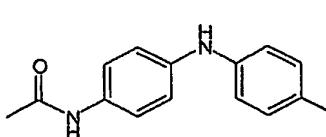
30

Les composés des exemples 31a à 52a ont été obtenus comme à l'exemple 1a-1b, 5a-5b ou 8a. Les composés des exemples 31b à 52b ont été obtenus comme à l'exemple 1c. Leur structure et caractéristiques sont rassemblées dans les tableaux 3 et 4 respectivement. Les spectres RMN des tableaux 3 et 4 ont été réalisés dans le DMSO-d₆.

Tableau 3

Ex		R1	R2	RMN
31a		4-F3CO	4-CO2H	7.07 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 7.25 (m, 4 H) 7.79 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.86 (s, 1 H) 12.35 (s, 1 H)
32a		4-MeS	4-CO2H	2.44 (s, 3 H) 7.14 (m, 6 H) 7.76 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 8.70 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)
33a		4-Cl	4-CH2-CO2H	3.46 (s, 2 H) 7.09 (m, 8 H) 8.24 (s, 1 H) 12.20 (s, 1 H)
34a		3-MeO	4-CH2-CO2H	3.45 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 6.37 (dd, J=8.20, 1.72 Hz, 1 H) 6.59 (m, 2 H) 7.06 (m, 5 H) 8.11 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H)
35a		4-AcNH	4-CO2H	2.01 (s, 3 H) 6.94 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 7.10 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.57 (s, 1 H) 9.85 (s, 1 H) 12.22 (s, 1 H)

36a		3-CN	4-CO ₂ H	7.34 (m, 6 H) 7.83 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 9.01 (s, 1 H) 12.46 (s, 1 H)
37a		3-CN	4-CO ₂ H	3.54 (s, 3 H) 7.25 (m, 5 H) 7.75 (m, 3 H) 8.65 (s, 1 H)
38a		4-CF ₃	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.49 (s, 2 H) 7.14 (m, 6 H) 7.48 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 8.63 (s, 1 H) 12.28 (s, 1 H)
39a		4-MeSO ₂	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.08 (s, 3 H) 3.51 (s, 2 H) 7.14 (m, 6 H) 7.67 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.83 (s, 1 H) 12.29 (s, 1 H)
40a		3-Cl	4-CN	7.14 (m, 6 H) 7.63 (m, 2 H) 9.05 (s, 1 H)
41a		4-CF ₃ O	4-CN	7.24 (m, 6 H) 7.61 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 9.03 (s, 1 H)
42a		4-MeO	4-CONH ₂	3.72 (s, 3 H) 6.87 (m, 5 H) 7.09 (d, J=8.67 Hz, 2 H) 7.61 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.29 Hz, 2 H) 8.24 (s, 1 H)

43a		4-NO ₂	4-CONH ₂	7.20 (m, 5 H) 7.86 (m, 3 H) 8.12 (m, 2 H) 9.51 (s, 1 H)
44a		4-F	4-CONH ₂	7.08 (m, 7 H) 7.73 (m, 3 H) 8.47 (s, 1 H)
45a		4-CF ₃ O	4-CONH ₂	7.17 (m, 7 H) 7.75 (m, 3 H) 8.70 (s, 1 H)
46a		4-Cl	4-COMe	2.45 (s, 3 H) 7.22 (m, 6 H) 7.83 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 8.90 (s, 1 H)
47a		4-F	4-CH ₂ OH	4.37 (d, J=5.53 Hz, 2 H) 4.97 (m, 1 H) 7.05 (m, 8 H) 8.02 (s, 1 H)
48a		4-CF ₃ O	4-CH ₂ OH	4.40 (d, J=5.53 Hz, 2 H) 5.01 (m, 1 H) 7.11 (m, 8 H) 8.28 (s, 1 H)
49a		4-NHAc	4-CH ₂ OH	3.32 (s, 3 H) 4.36 (d, J=5.53 Hz, 2 H) 4.94 (d, J=5.53 Hz, 1 H) 7.00 (m, 6 H) 7.40 (m, 2 H) 7.93 (s, 1 H) 9.72 (s, 1 H)

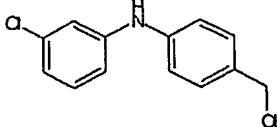
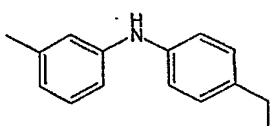
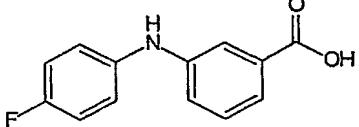
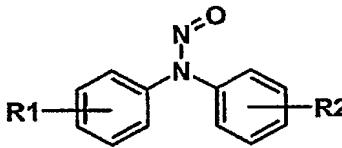
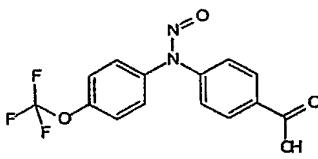
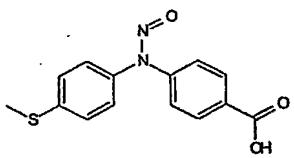
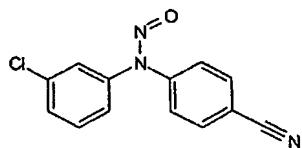
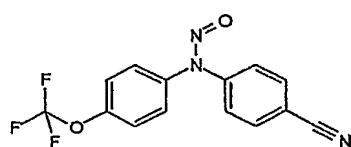
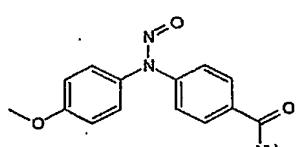
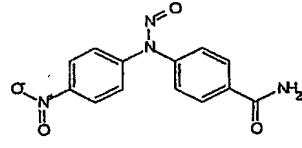
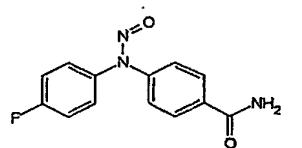
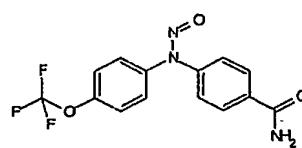
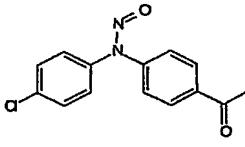
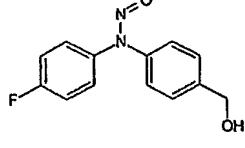
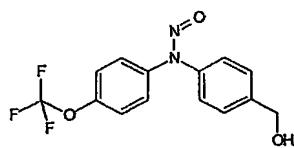
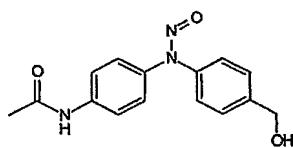
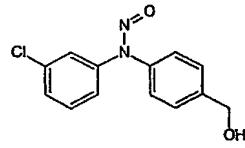
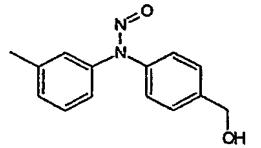
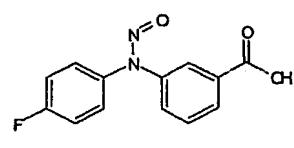
50a		3-Cl	4-CH ₂ OH	4.41 (d, J=5.53 Hz, 2 H) 5.03 (t, J=5.53 Hz, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 7.08 (m, 7 H) 8.32 (s, 1 H)
51a		3-Me	4-CH ₂ OH	2.22 (s, 3 H) 4.38 (d, J=5.53 Hz, 2 H) 4.97 (t, J=5.63 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=7.25 Hz, 1 H) 7.02 (m, 7 H) 7.99 (s, 1 H)
52a		4-F	3-CO ₂ H	7.31 (m, 8 H) 8.38 (s, 1 H) 12.90 (s, 1 H)

Tableau 4

Ex		R1	R2	RMN
31b		4-F ₃ CO	4-CO ₂ H	7.47 (m, 6 H) 8.07 (m, 2 H) 13.17 (s, 1 H)
32b		4-MeS	4-CO ₂ H	2.52 (s, 3 H) 7.12 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 7.40 (m, 4 H) 8.06 (m, 2 H) 13.11 (s, 1 H)

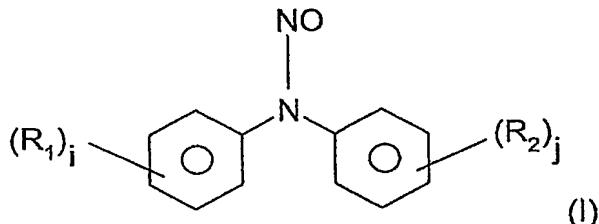
33b		4-Cl	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.65 (2s, 2 H) 7.32 (m, 6 H) 7.59 (dd, J=18.79, 8.87 Hz, 2 H) 12.44 (s, 1 H)
34b		3-MeO	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.64 (2s, 2 H) 3.76 (2s, 3 H) 6.90 (m, 4 H) 7.43 (m, 4 H) 12.42 (s, 1 H)
35b		4-AcNH	4-CO ₂ H	2.06 (2s, 3 H) 7.45 (m, 6 H) 8.03 (d, J=8.77 Hz, 2 H) 10.21 (s, 1 H) 13.11 (s, 1 H)
36b		3-CN	4-CO ₂ H	7.78 (m, 8 H) 13.16 (s, 1 H)
37b		3-CONH ₂	4-CO ₂ H	7.74 (m, 10 H) 13.08 (s, 1 H)
38b		4-CF ₃	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.68 (2s, 2 H) 7.37 (m, 6 H) 7.86 (d, J=8.58 Hz, 2 H) 12.53 (s, 1 H)
39b		4-MeSO ₂	4-CH ₂ -CO ₂ H	3.28 (2s, 3 H) 3.67 (2s, 2 H) 7.42 (m, 6 H) 8.06 (m, 2 H) 12.46 (s, 1 H)

40b		3-Cl	4-CN	7.22 (m, 1 H) 7.56 (m, 5 H) 8.00 (m, 2 H)
41b		4-CF3O	4-CN	7.50 (m, 6 H) 8.00 (m, 2 H)
42b		4-MeO	4-CONH2	3.80 (dd, J=6.97, 3.96 Hz, 3 H) 7.29 (m, 7 H) 7.97 (m, 3 H)
43b		4-NO2	4-CONH2	7.53 (m, 5 H) 8.26 (m, 5 H)
44b		4-F	4-CONH2	7.36 (m, 7 H) 7.99 (m, 3 H)
45b		4-CF3O	4-CONH2	7.44 (m, 7 H) 8.01 (m, 3 H)
46b		4-Cl	4-COMe	2.61 (2s, 3 H) 7.47 (m, 6 H) 8.08 (m, 2 H)

47b		4-F	4-CH ₂ OH	4.54 (m, 2 H) 5.29 (m, 1 H) 7.33 (m, 8 H)
48b		4-CF ₃ O	4-CH ₂ OH	4.55 (dd, J=8.87, 5.63 Hz, 2 H) 5.33 (m, 1 H) 7.38 (m, 8 H)
49b		4-NHAc	4-CH ₂ OH	2.12 (2s, 3 H) 4.58 (d, J=8.39 Hz, 2 H) 5.33 (d, J=3.62 Hz, 1 H) 7.47 (m, 8 H) 10.25 (m, 1 H)
50b		3-Cl	4-CH ₂ OH	4.55 (dd, J=9.63, 5.82 Hz, 2 H) 5.32 (m, 1 H) 7.38 (m, 8 H)
51b		3-Me	4-CH ₂ OH	2.33 (s, 3 H) 4.54 (dd, J=10.20, 5.44 Hz, 2 H) 5.30 (m, 1 H) 7.27 (m, 8 H)
52b		4-F	3-CO ₂ H	7.47 (m, 8 H) 13.33 (s, 1 H)

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I



dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alkylcarbonylamino ; un groupe alkylsulfonyle ;

- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.

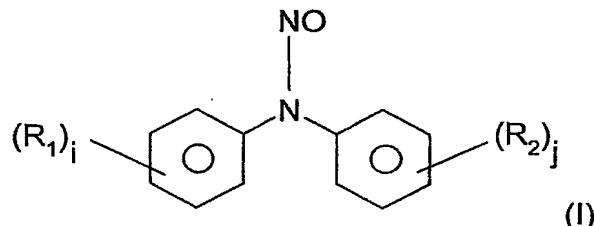
- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,

à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ = alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ; ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

2. Composés selon la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle le
groupe hydrocarboné aliphatique est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₂ à
C₁₀ éventuellement substitué par halogène, nitro, cyano, amino, mono- ou
dialkylamino, carboxyle, acylamino ou alkylsulfonyle.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule I



dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alkylcarbonylamino ; un groupe alkylsulfonyle ;
 - R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.
 - i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,
- à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ = alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ; ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

- 25
2. Composés selon la formule (I) de la revendication 1, dans laquelle le groupe hydrocarboné aliphatique est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₂ à C₁₀ éventuellement substitué par halogène, nitro, cyano, amino, mono- ou dialkylamino, carboxyle, acylamino ou alkylsulfonyle.

3. Composés selon la formule (I) de la revendication 1 ou 2, dans laquelle le halogène est fluor.

4. Composés selon la formule (I) de l'une des revendications 1 à 3, dans 5 laquelle R₁ représente, indépendamment les uns des autres, -OCH₃, -SCH₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -COCH₃, méthylsulfonyle.

5. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans 10 laquelle R₂ représente, indépendamment les uns des autres, cyano, -CH₂OH, -COCH₃, -COOH, -CH₂COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅ ou CONH₂.

6. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, dans laquelle i = 1.

15 7. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 dans laquelle j=1.

8. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle au moins un R₁ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

20 9. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle au moins un R₂ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

10. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9 choisi 25 parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- Ex. 9-29 ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;

3. Composés selon la formule (I) de la revendication 1 ou 2, dans laquelle le halogène est fluor.

4. Composés selon la formule (I) de l'une des revendications 1 à 3, dans
5 laquelle R₁ représente, indépendamment les uns des autres, -OCH₃, -SCH₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -COCH₃, méthylsulfonyle.

5. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, dans
laquelle R₂ représente, indépendamment les uns des autres, cyano, -CH₂OH,
10 -COCH₃, -COOH, -CH₂COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅ ou CONH₂.

6. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, dans
laquelle i = 1.

15 7. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6 dans
laquelle j=1.

8. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7, dans
laquelle au moins un R₁ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

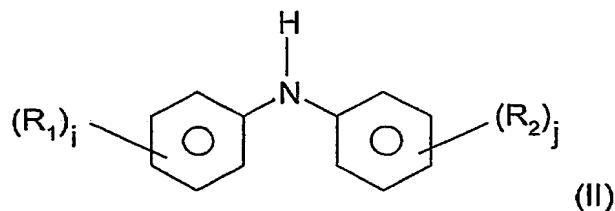
20 9. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, dans
laquelle au moins un R₂ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

10. Composés de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9 choisi
25 parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-[(4-Cyanophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;

- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- 5 - Acide 4-[(3-cyanophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényle]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényle](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 10 - 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényle]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényle]amino}benzamide ;
- 15 - 1-{4-[(4-Chlorophényle)(nitroso)amino]phényle}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényle)(nitroso)amino]phényle}méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényle]amino}phényle)méthanol ;
- N-{4-[(4-Hydroxyméthyl)phényle](nitroso)amino}phényle}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényle)(nitroso)amino]phényle}méthanol ;
- 20 - {4-[(3-Méthylphényle)(nitroso)amino]phényle}méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque.

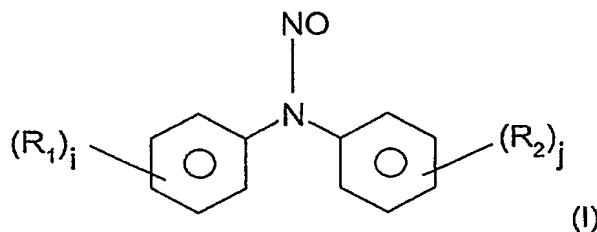
11. Procédé de préparation d'un composé de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 10, comprenant la réaction d'un composé de formule (II) :



dans laquelle R₁, R₂, i et j sont tels que définis pour la formule (I) dans la revendication 1 avec un agent de nitrosation.

12. Composition pharmaceutique comprenant un composé de la formule (I)

- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- 5 - Acide 3-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 10 - Acide 4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-méthylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 15 - Acide 4-[(3-chlorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- 20 - Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- 25 - Acide 4-[(3-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 30 - 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;



dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué ; un groupe alkylsulfonyle ;
- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué ;
- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5, à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ = alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ; ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

20

13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle le groupe hydrocarboné aliphatique est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₂ à C₆ éventuellement substitué par halogène, nitro, cyano, amino, mono- ou dialkylamino, carboxyle, amide non substitué; alkylsulfonyle.

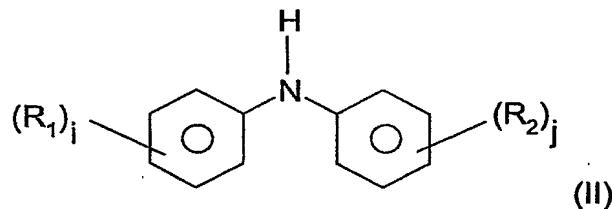
25

14. Composition selon la revendication 12 ou 13, dans laquelle l'halogène est fluor.

- 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- 5 - (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- N-{4-[(4-Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

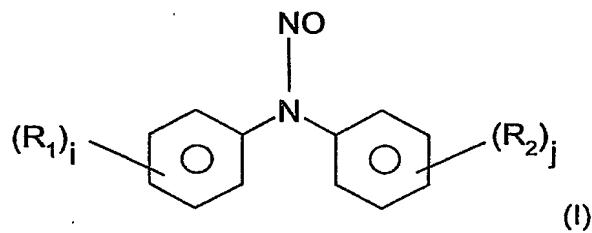
10

11. Procédé de préparation d'un composé de la formule (I) selon l'une des revendications 1 à 10, comprenant la réaction d'un composé de formule (II) :



15 dans laquelle R₁, R₂, i et j sont tels que définis pour la formule (I) dans la revendication 1 avec un agent de nitrosation.

12. Composition pharmaceutique comprenant un composé de la formule (I)



dans laquelle :

- 20 - R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ;

15. Composition selon l'une des revendications 13 ou 14, dans laquelle R₁ représente, indépendamment les uns des autres, -OCH₃, -SCH₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -COCH₃, méthylsulfonyle.

5 16. Composition selon l'une des revendications 13 à 15, dans laquelle R₂ représente, indépendamment les uns des autres, cyano, -CH₂OH, -COCH₃, -COOH, -CH₂COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅ ou amide non substitué.

10 17. Composition selon l'une des revendications 13 à 16, dans laquelle i = 1.

18. Composition selon l'une des revendications 13 à 17 dans laquelle j=1.

19. Composition selon l'une des revendications 13 à 18, dans laquelle au moins un R₁ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

15 20. Composition selon l'une des revendications 13 à 19, dans laquelle au moins un R₂ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

20 21. Composition selon l'une des revendications 13 à 20, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- 25 - 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-[(4-Cyanophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 30 - Acide 4-[(4-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;

un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué ; un groupe alkylsulfonyle ;

- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué ;

5 - i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,

à l'exclusion du composé pour lequel i et j = 1 et R₁ = carboxyle et R₂ =

10 alcoxycarbonyle ou R₁ = CF₃ et R₂ = carboxyle ;

ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle le groupe

15 hydrocarboné aliphatique est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₂ à C₆ éventuellement substitué par halogène, nitro, cyano, amino, mono- ou dialkylamino, carboxyle, amide non substitué; alkylsulfonyle.

14. Composition selon la revendication 12 ou 13, dans laquelle l'halogène

20 est fluor.

15. Composition selon l'une des revendications 13 ou 14, dans laquelle R₁ représente, indépendamment les uns des autres, -OCH₃, -SCH₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -COCH₃, méthylsulfonyle.

25 16. Composition selon l'une des revendications 13 à 15, dans laquelle R₂ représente, indépendamment les uns des autres, cyano, -CH₂OH, -COCH₃, -COOH, -CH₂COOH, -COOCH₃, -COOC₂H₅ ou amide non substitué.

30 17. Composition selon l'une des revendications 13 à 16, dans laquelle i = 1.

18. Composition selon l'une des revendications 13 à 17 dans laquelle j=1.

- Acide {4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 5 - Acide 4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-méthylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 10 - Acide 4-[(3-chlorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- 15 - Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- 20 - Acide 4-[(3-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 25 - 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 30 - 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;

19. Composition selon l'une des revendications 13 à 18, dans laquelle au moins un R₁ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

5 20. Composition selon l'une des revendications 13 à 19, dans laquelle au moins un R₂ est en position 3 ou 4 sur le cycle phényle.

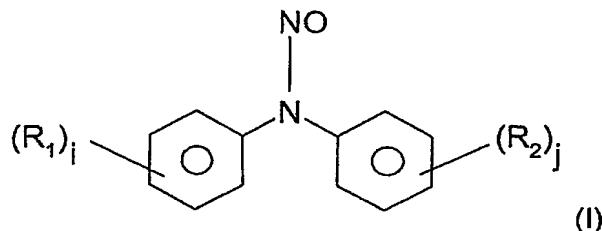
21. Composition selon l'une des revendications 13 à 20, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

- 10 - Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 15 - 4-[(4-Cyanophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 20 - Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 25 - Acide 4-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 30 - Acide 4-[(3-méthylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-chlorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;

- N-{4-[4-(Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényle)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényle)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque.

5

22. Utilisation d'un composé de formule (I)



dans laquelle :

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué ; un groupe alkylsulfonyle ;
 - R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué ; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.
 - i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5,
- ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions.

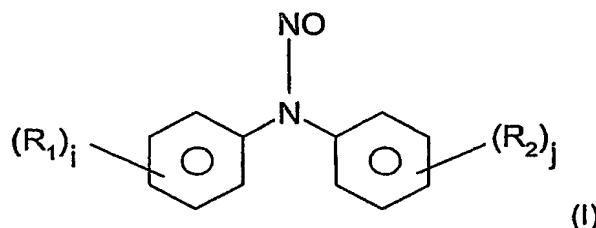
25

23. Utilisation selon la revendication 22, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi choisi parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhyle)phényle]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;

- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- 5 - Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 10 - Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 15 - 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- 20 - {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- N-{4-[(4-Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino}phényl)acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- 25 - Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

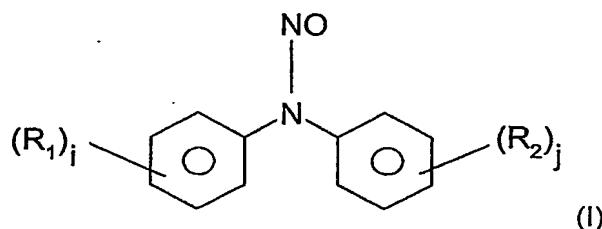
22. Utilisation d'un composé de formule (I)



dans laquelle :

- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acetylphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- N-{4-[[4-(Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

22. Utilisation d'un composé de formule (I)



dans laquelle :

- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-[(4-Cyanophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;
- 5 - 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 10 - Acide {4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 15 - Acide {4-[(3-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-méthylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-chlorophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 20 - Acide 3-[(4-acétylphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- 25 - Acide 4-[[4-(méthylthio)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 30 - Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué; un groupe alkylsulfonyle ;
- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.
- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5, ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de pathologies caractérisées par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de monoxyde d'azote endothérial.

20 23. Utilisation selon la revendication 22, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi choisi parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]phényl}methanol ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-[(4-Cyanophényl)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-cyanophényl)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzoïque ;

- R₁ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'halogène ; un groupe hydrocarboné aliphatique éventuellement substitué et/ou éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre ; un groupe nitro ; un groupe cyano ; un groupe amino ; un groupe mono- ou dialkylamino ; un groupe acylamino, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe amide non substitué; un groupe alkylsulfonyle ;
- R₂ représente, indépendamment les uns des autres, un groupe cyano ; un groupe hydroxy, un groupe alkylcarbonyle ; un groupe carboxyle ; un groupe alcoxycarbonyle ; un groupe amide non substitué; ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié substitué par un groupe cyano, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle ou amide non substitué.
- i et j étant indépendamment l'un de l'autre 1 à 5, ainsi que leurs dérivés, sels, solvates et stéréoisomères pharmaceutiquement acceptables, y compris leurs mélanges en toutes proportions pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement de pathologies caractérisées ~~par une situation de stress oxydatif et un défaut de disponibilité de monoxyde d'azote endothérial~~ choisis parmi les ischémies liées à l'athérosclérose, la resténose après angioplastie ; la sténose après chirurgie vasculaire ; le diabète ; l'insulinorésistance ; les complications microvasculaires rétiniennes, rénales et neuronales du diabète, ainsi que les ulcères des membres inférieurs liés au diabète ; le risque cardiovasculaire des diabétiques ; la dysfonction érectile masculine ; l'hypertension artérielle pulmonaire ; l'hypoxie cérébrale ; le rejet chronique après transplantation d'organe ; l'ischémie froide en transplantation d'organes ; la circulation extracorporelle ; les pathologies articulaires ; le syndrome métabolique d'insulino-résistance et l'obésité androïde ; la microalbuminurie ; l'hyperuricémie ; les anomalies de coagulation ; la fibrinolyse et la stéatose hépatique d'origine non alcoolique.

23. Utilisation selon la revendication 22, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi choisi parmi les composés suivants :

- Acide 4-[(4-méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzoïque ;

- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 5 - 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl}méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- 10 - N-{4-[(4-Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl}méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

15 24. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement et la prévention du diabète et/ou du syndrome métabolique d'insulinorésistance.

20 25. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament hypotriglycéridémiant.

- Acide 3-[(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 5 - Acide 4-[(4-acétylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(3-fluorophényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 10 - Acide 4-[(3-méthylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-chlorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-acétylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 15 - Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 20 - Acide 4-[[4-(acétylamino)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-cyanophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényle](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 25 - 4-[(3-Chlorophényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényle)(nitroso)amino]benzamide ;
- 30 - 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényle)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényle)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;

- Acide 4-[nitroso[4-(trifluoromethyl)phényl]amino]benzoïque ;
- 4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- {4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényle}methanol ;
- 4-[(4-Nitrophényle)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-[(4-Cyanophényle)(nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}benzoate d'éthyle ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényle](nitroso)amino]benzoate d'éthyle ;
- Acide 4-[(4-nitrophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-cyanophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylsulfonyl)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényle}acétique ;
- 1-{4-[(4-Méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényle}éthanone ;
- Acide 4-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(4-acétylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-fluorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(3-fluorophényle)(nitroso)amino]phényle}acétique ;
- Acide {4-[(4-fluorophényle)(nitroso)amino]phényle}acétique ;
- Acide 3-[(3-méthoxyphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-méthylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-chlorophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 3-[(4-acétylphényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- 4-[[4-(Méthylsulfonyl)phényle](nitroso)amino]benzonitrile ;
- 3-[(4-Acétylphényle)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- Acide N-nitroso-diphénylamine-4,4'-dicarboxylique ;
- Acide 4-{nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzoïque ;
- Acide 4-[[4-(méthylthio)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide {4-[(4-chlorophényle)(nitroso)amino]phényle}acétique ;
- Acide {4-[(3-méthoxyphényle)(nitroso)amino]phényle}acétique ;
- Acide 4-[[4-(acétylamino)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[(3-cyanophényle)(nitroso)amino]benzoïque ;
- Acide 4-[[3-(aminocarbonyl)phényle](nitroso)amino]benzoïque ;

- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- N-{4-[[4-(Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- 5 - Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

24. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement et la prévention du diabète et/ou du syndrome métabolique d'insulinorésistance.

10

25. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament hypotriglycéridémiant.

- Acide (4-{nitroso[4-(trifluorométhyl)phényl]amino}phényl)acétique ;
- Acide {4-[[4-(méthylsulfonyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétique ;
- 4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]benzonitrile ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzonitrile ;
- 4-[(4-Méthoxyphényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Nitrophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]benzamide ;
- 4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}benzamide ;
- 1-{4-[(4-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl}éthanone ;
- {4-[(4-Fluorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- (4-{Nitroso[4-(trifluorométhoxy)phényl]amino}phényl)méthanol ;
- N-{4-[[4-(Hydroxyméthyl)phényl](nitroso)amino]phényl}acétamide ;
- {4-[(3-Chlorophényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- {4-[(3-Méthylphényl)(nitroso)amino]phényl)méthanol ;
- Acide 3-[(4-fluorophényl)(nitroso)amino]benzoïque.

24. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament utile pour le traitement et la prévention du diabète et/ou du syndrome métabolique d'insulinorésistance.

25. Utilisation selon la revendication 22 ou 23 pour la préparation d'un médicament hypotriglycéridémiant.

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

08/01/04

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	BFF 02/0414
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
Dérivés nitroso de la diphenylamine.	

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

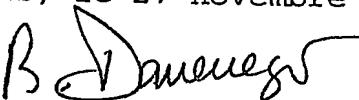
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

<input checked="" type="checkbox"/> Nom	LARDY		
Prénoms	Claude		
Adresse	Rue	84, bd Ambroise Paré	
	Code postal et ville	69008 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	GUEDAT		
Prénoms	Philippe		
Adresse	Rue	73, petit Chemin des Planches	
	Code postal et ville	01600 TREVOUX FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> Nom	CAPUTO		
Prénoms	Lidia		
Adresse	Rue	60, Boulevard des Belges	
	Code postal et ville	69006 LYON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 27 novembre 2003


B. DOMENEGO
n° 00-0500

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.